

事例検討② 資料

Blood tumor mutational burden high (bTMB-H)の
固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日

(1) 2024年2月29日 (木)

(2) 2024年6月27日 (木)*

*Foundation One Liquid® CDxがんゲノムプロファイリングについて、TMBおよびコピー数異常がCGP機能として薬事承認されたことを受けてアカデミア・アセンブリでの再度のアンケートが実施されました。

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

(1) 2024年2月29日 (木)

遺伝子パネル検査におけるエビデンスレベルについて

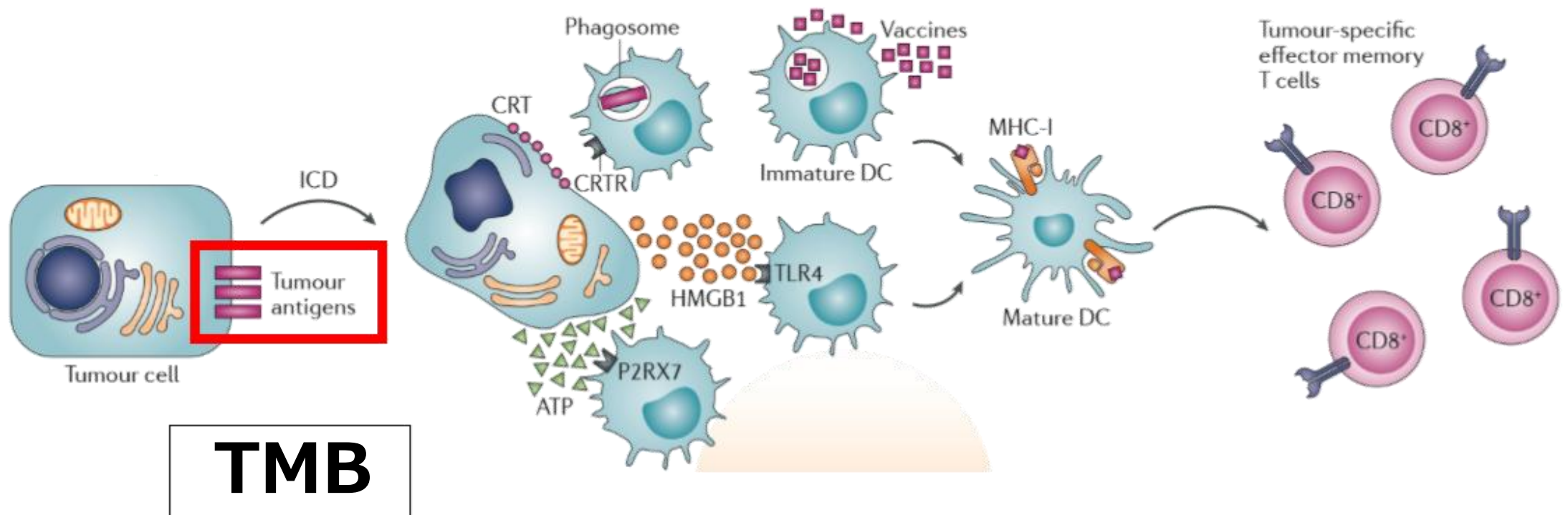
日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会の3学会合同で策定されたガイダンス「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」改定第2．1版におけるエビデンスレベルについて、以下にまとめた。

エビデンスレベル	基準詳細
A	- 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する - 当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている
B	当該がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析によって支持され、専門家間のコンセンサスがある
C	- 他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした国内承認薬またはFDA承認薬が存在する - 他がん種において、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、ガイドライン記載がされている - がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている
D	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、症例報告で有用性が示されている
E	がん種に関わらず、当該バイオマーカーを適応とした薬剤の使用に関して、前臨床試験（in vitro や in vivo）で有用性がされている
F	当該バイオマーカーががん化に関与することが知られている
R	当該バイオマーカーが薬剤耐性に関与することが知られている

出典：「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス」改定第2．1版より抜粋

CQ. Blood tumor mutational burden high (bTMB-H)の固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか

- ペムブロリズマブは免疫チェックポイント(PD-1)阻害薬である
- TMB-Hはがん特異抗原(ネオアンチゲン)・がん免疫を反映する



ペムブロリズマブ

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）注）
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
- 進行又は再発の子宮頸癌
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

＜がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

5.26 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.27 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.28 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

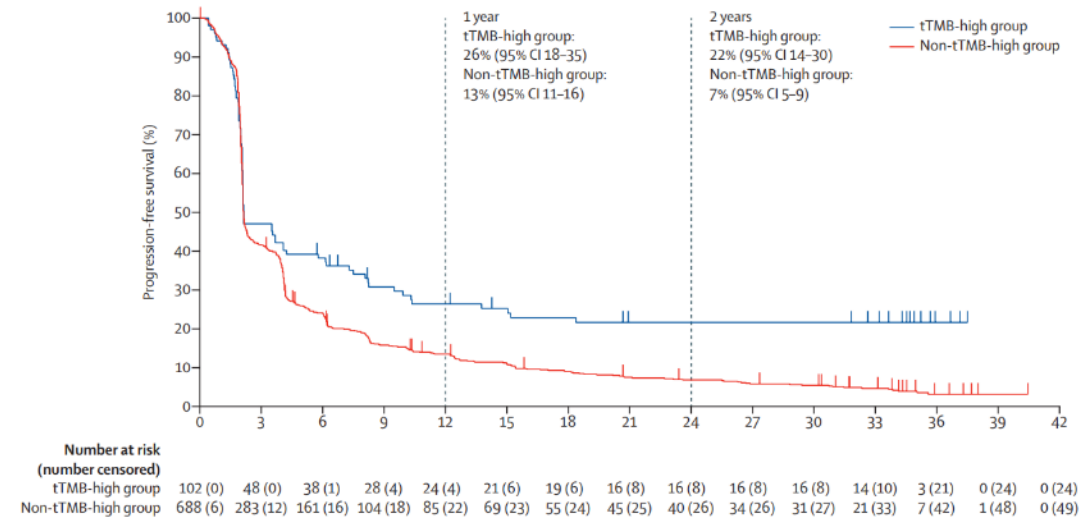
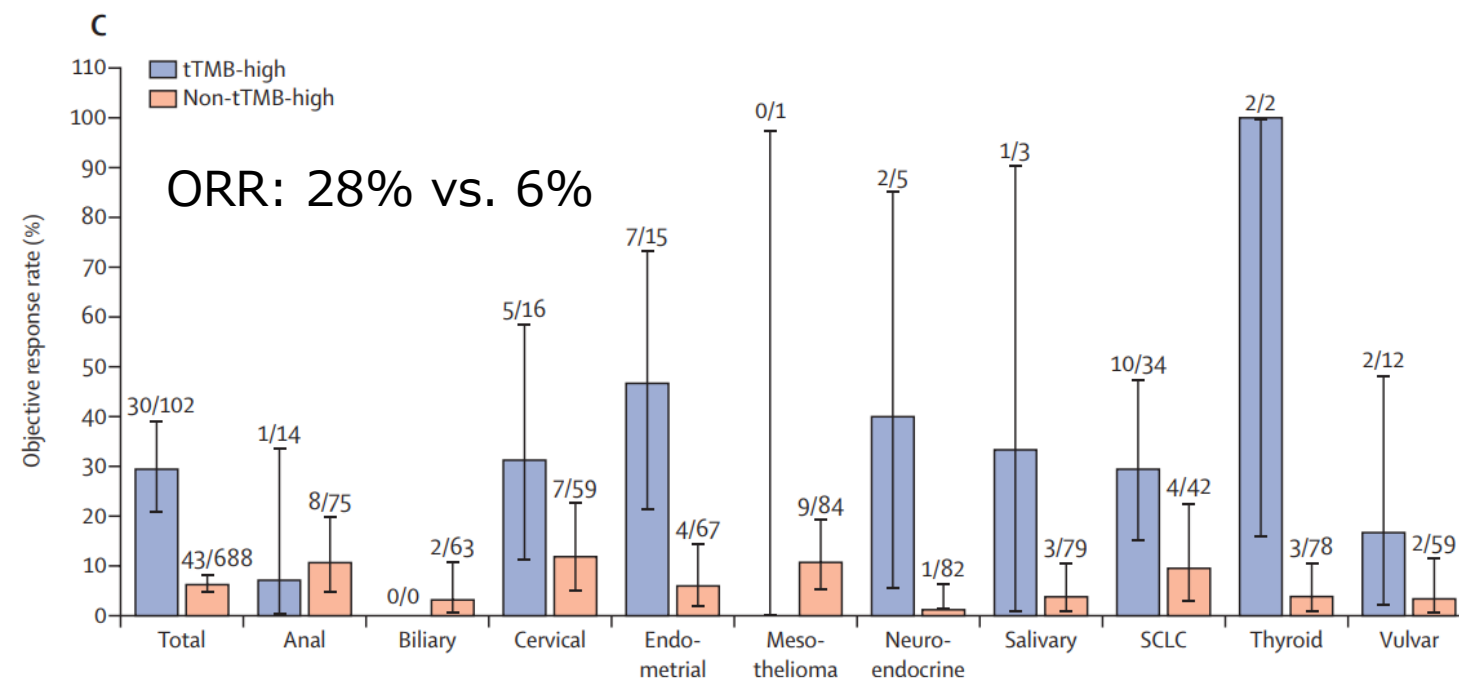
5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.26参照〕

Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study



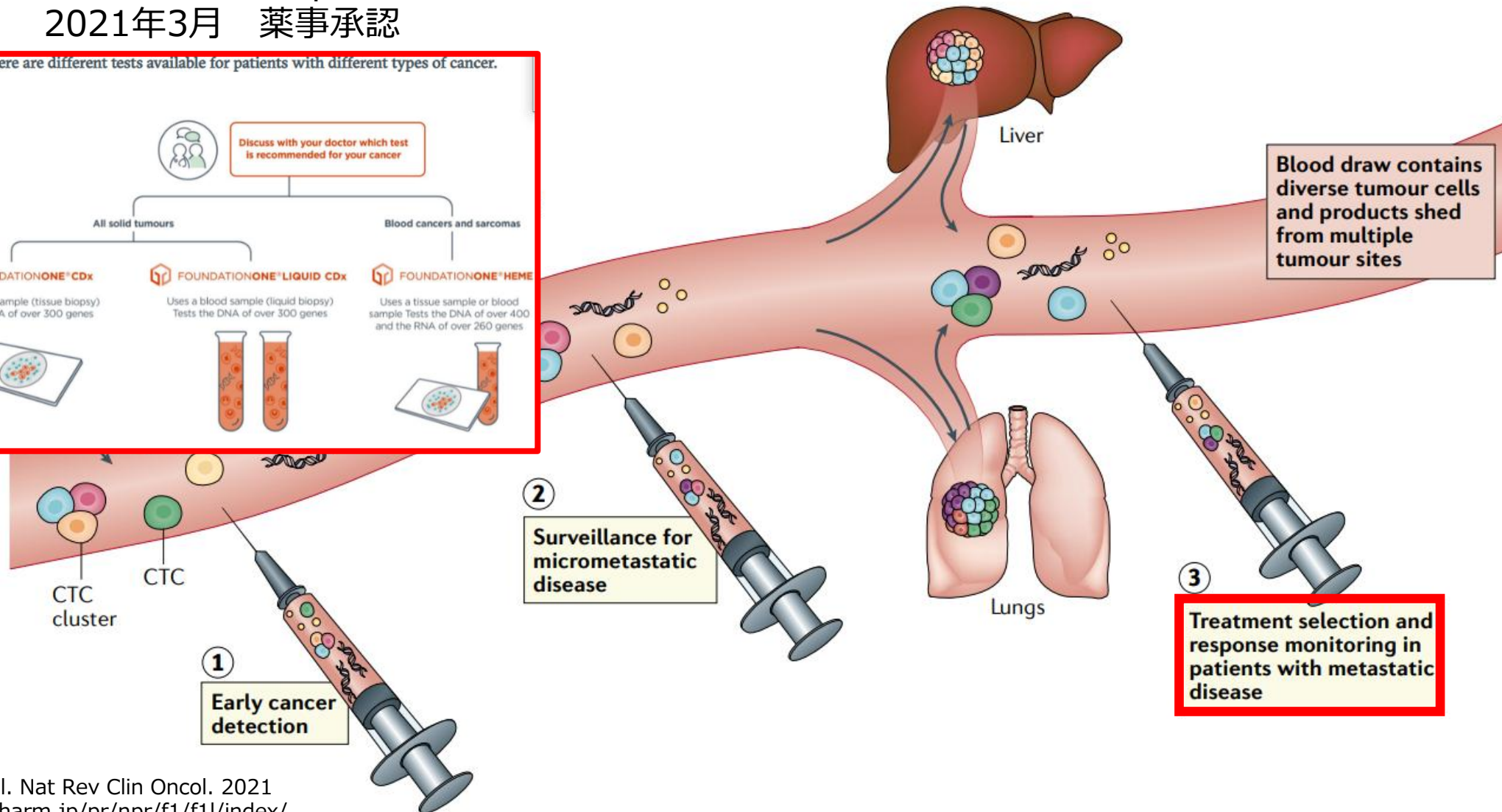
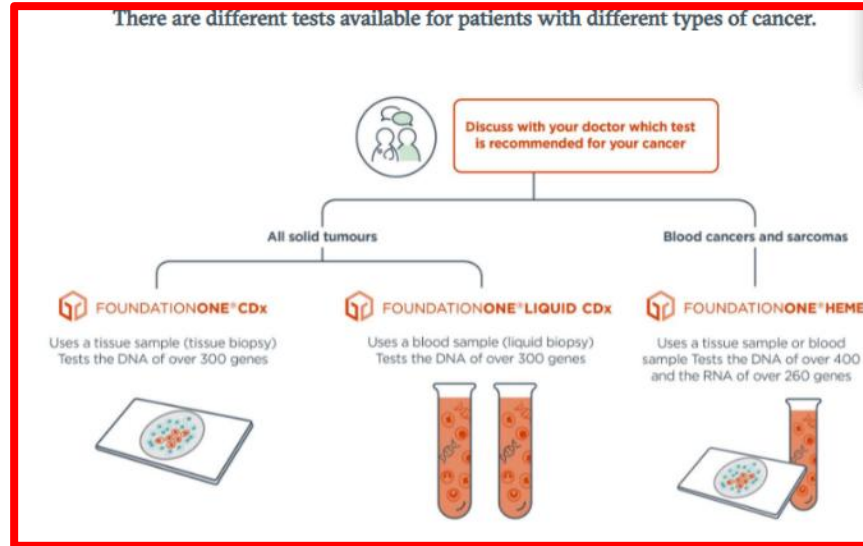
Aurélien Marabelle, Marwan Fakih, Juanita Lopez, Manisha Shah, Ronnie Shapira-Frommer, Kazuhiko Nakagawa, Hyun Cheol Chung, Hedy L Kindler, Jose A Lopez-Martin, Wilson H Miller Jr, Antoine Italiano, Steven Kao, Sarina A Piha-Paul, Jean-Pierre Delord, Robert R McWilliams, David A Fabrizio, Deepti Aurora-Garg, Lei Xu, Fan Jin, Kevin Norwood, Yung-Jue Bang

Keynote-158: multi-cohort, open-label, non-randomised, phase 2 study
 Ad-hoc: tTMB-high (≥ 10 mut/mgb) vs. low (< 10 mut/mgb) assessed by FoundationOne CDX assay
 Primary endpoint: ORR



Liquid biopsy

Foundation One Liquid CDx
2021年3月 薬事承認



**CQ. Blood tumor mutational burden high (bTMB-H)の固形
がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか**

50歳代女性、乳がん（仮想症例です）

20XX-5年	ホルモン受容体陽性HER2陰性早期乳癌 術前化学療法CMF 6サイクルの後、手術 病理所見：浸潤性乳管癌、組織グレード2 ER陽性、PgR陽性、HER2(-)、MIB-1(20%陽性) 術後内分泌療法（タモキシフェン）
20XX年	胸椎転移再発 レトロゾール+パルボシクリブ、デノスマブ、最良効果PR
20XX+3年	フルベストラント、デノスマブ、最良効果SD
20XX+4年	多発骨転移PD 遺伝子パネル検査目的に紹介

家族歴なし

特記すべき併存症/既往歴なし

検体：20XX+4年 血液検体

BIOMARKER FINDINGS

Blood Tumor Mutational Burden -
25 Muts/Mb

10 Trials see p. 14

補助資料となります。なお、「PROFESSIONAL SERVICE」の薬剤等に関する情報は、米国の承認状況に基づいています。

Biomarker Findings

Blood Tumor Mutational Burden - 25 Muts/Mb
Microsatellite status - MSI-High Not Detected
Tumor Fraction - Elevated Tumor Fraction

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

PTEN V158fs*22

MSH3 Q148*

BRCA1 - 1530 G>A (p.S521L) 50% VAF

Report Highlights

- Targeted therapies with NCCN categories of evidence in this tumor type: Pembrolizumab (p. 10)
- Evidence-matched clinical trial options based on this patient's genomic findings: (p. 14)

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)

Pembrolizumab

1

Dostarlimab

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)

Cemiplimab

Nivolumab

Nivolumab + Ipilimumab

Retifanlimab

Tumor Fraction -
Elevated Tumor Fraction

Tumor fraction is considered elevated when ctDNA levels are high enough that aneuploidy can be detected. There is higher sensitivity for identifying genomic alterations and a lower risk of false negative results in specimens with elevated tumor fraction; the positive percent agreement observed between liquid and tissue for defined short variants is $\geq 90\%$ (Li et al., 2021; AACR Abstract 2231) (see Biomarker Findings section).

GENOMIC FINDINGS

VAF%

PTEN - V158fs*22

25.8%

10 Trials see p. 16

THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)

None

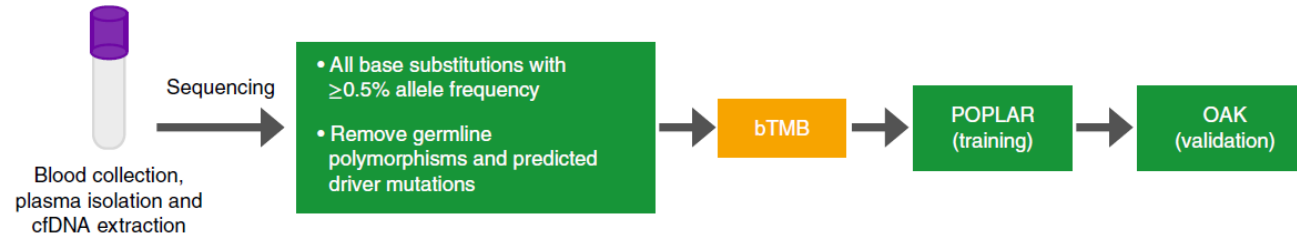
THERAPIES WITH CLINICAL RELEVANCE (IN OTHER TUMOR TYPE)

None

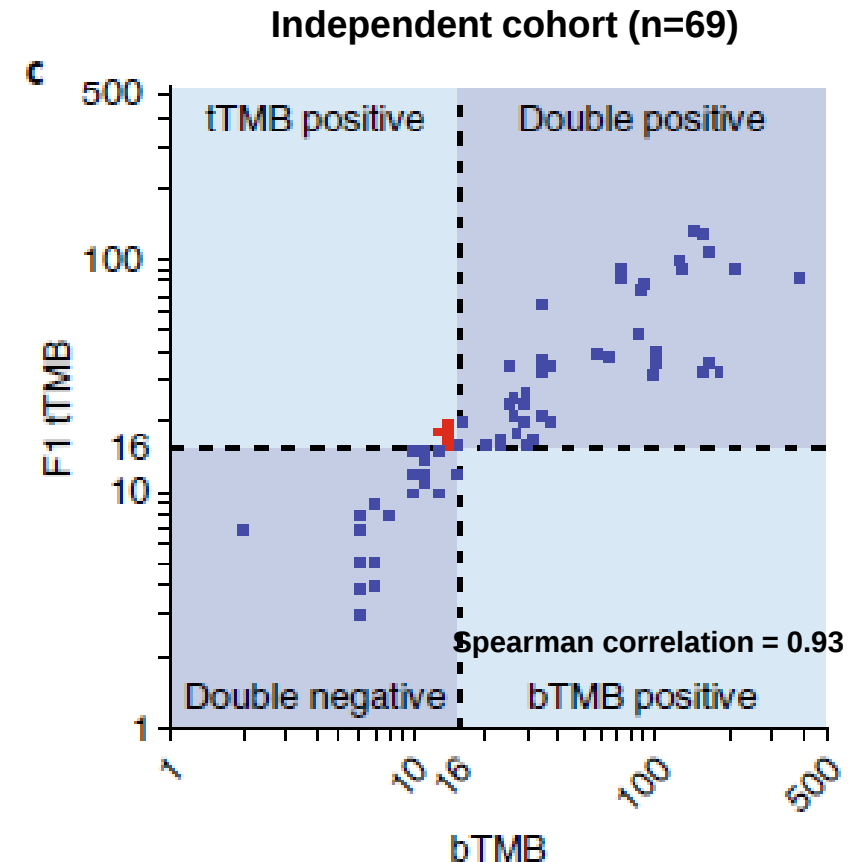
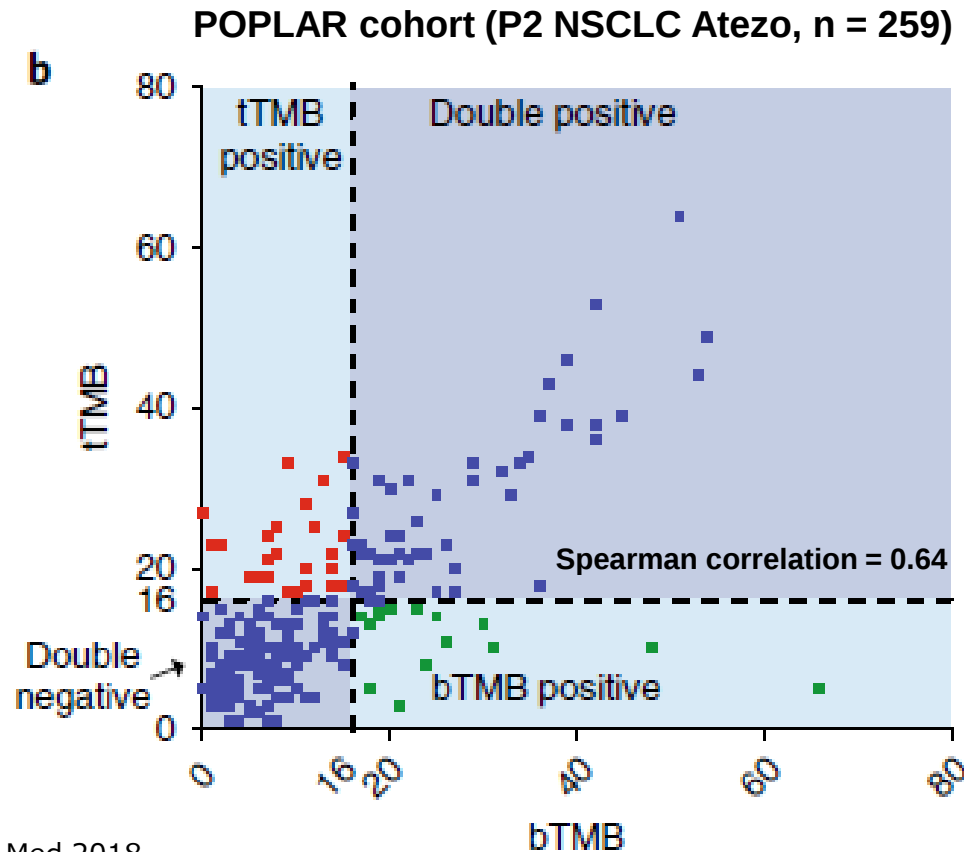
FoundationOne Liquid CDxにおけるblood tumor mutational burden (bTMB) の算出法

- FoundationOne CDxにおけるTMBと基本的に同様
- 1Mbあたりのアリル頻度 (VAF) 0.5%以上のsynonymous及びnon-synonymous変異の個数 (FoundationOne CDxにおけるTMBの場合はVAF5%以上)
- 生殖細胞系列変異を疑う遺伝子変異は除外されている

Tissue TMB (tTMB)とblood TMB (bTMB)は相関する

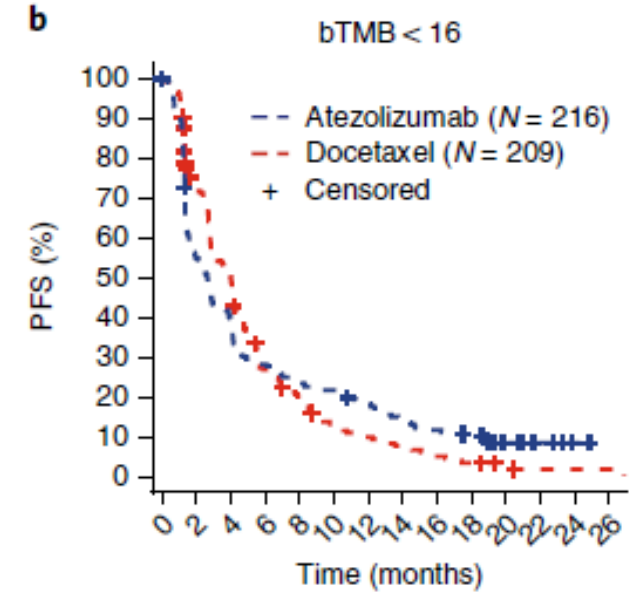
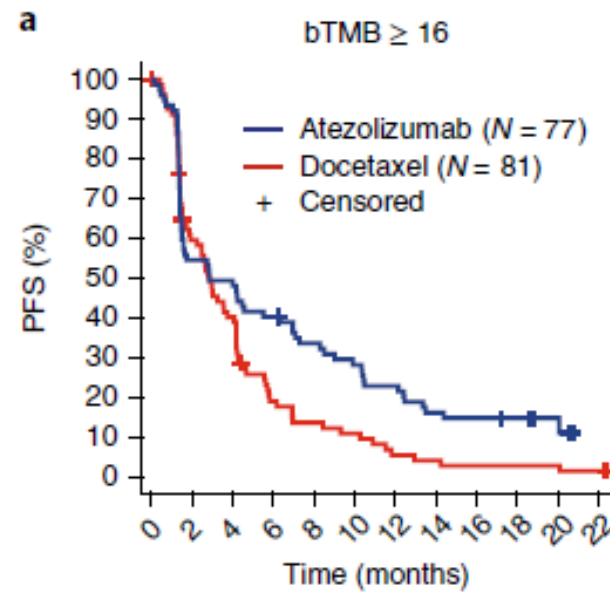
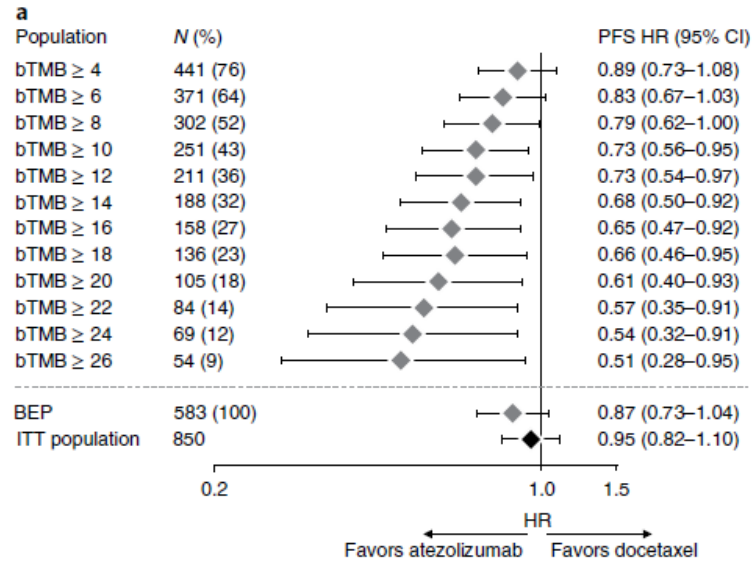


※この試験で検討されたアッセイは、Foundation OneとGenetechで共同開発された **Clinical Trial Assay (CTA)** (=Foundation One Liquid CDxとは異なる)

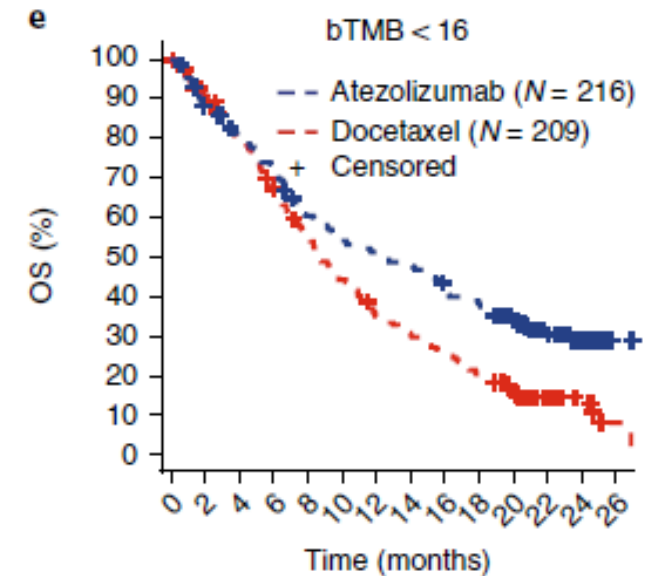
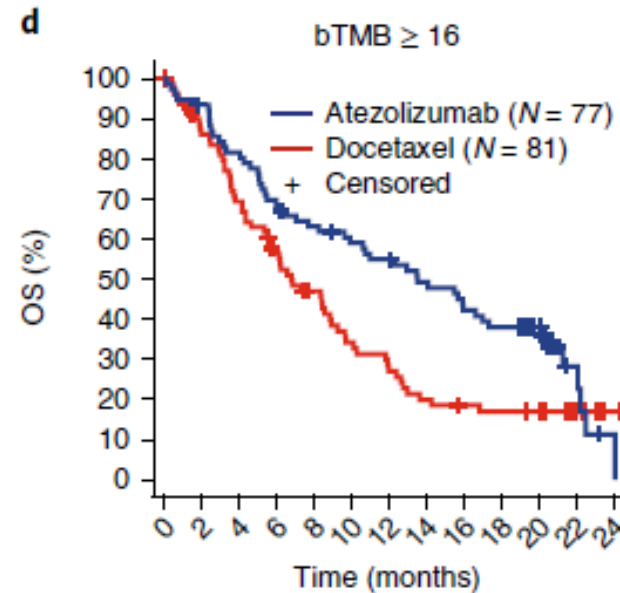
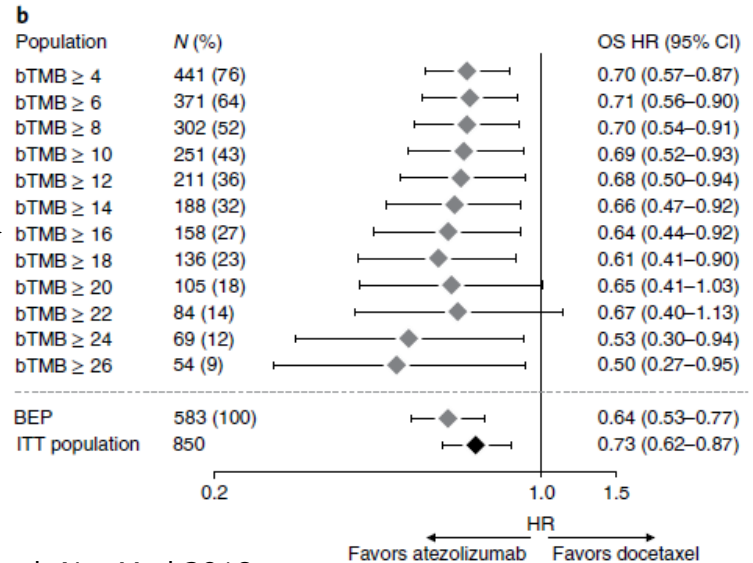


bTMB highはICIの治療効果を予測することが示唆される

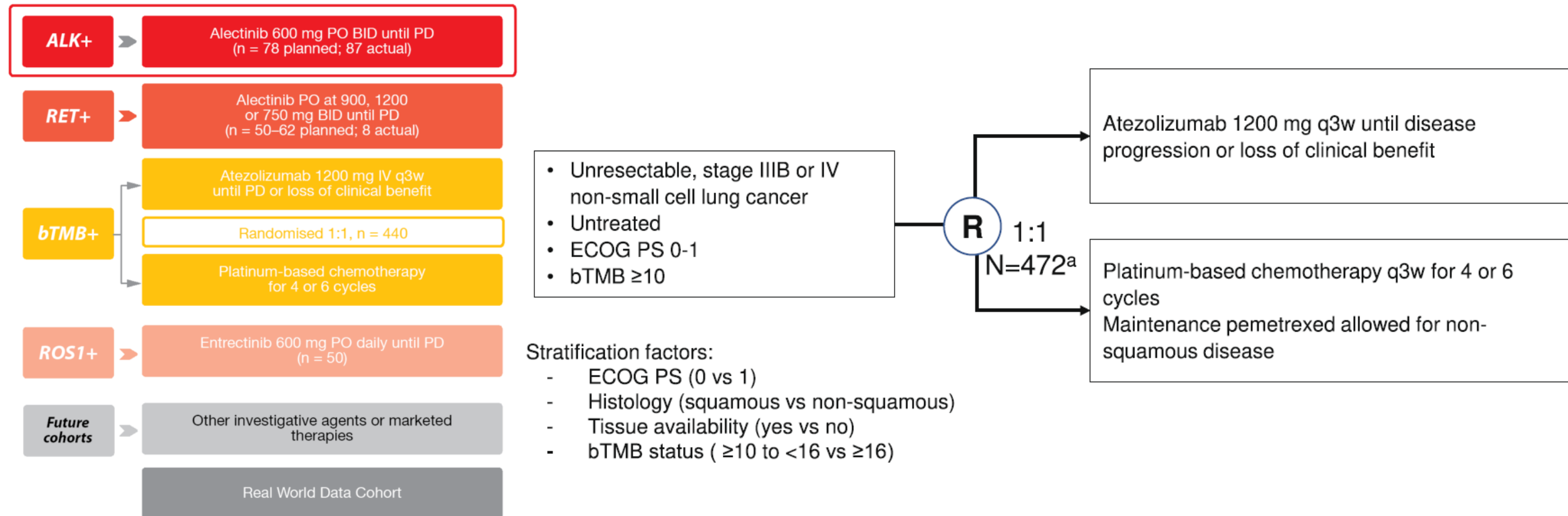
PFS



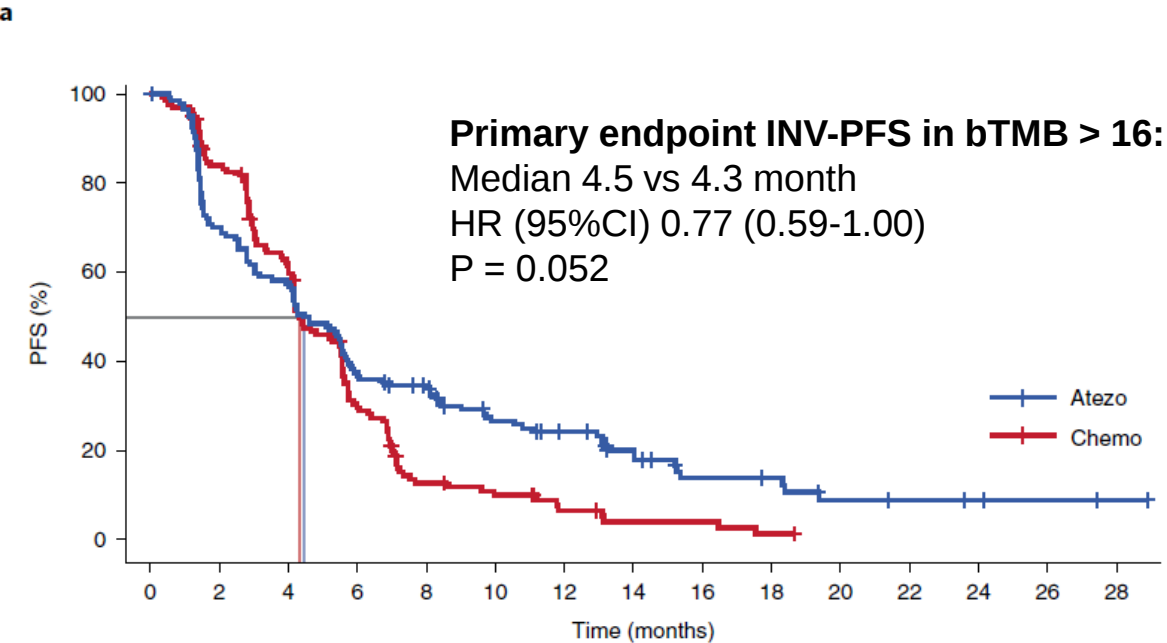
OS



Blood First Assay Screening Trial (BFAST)

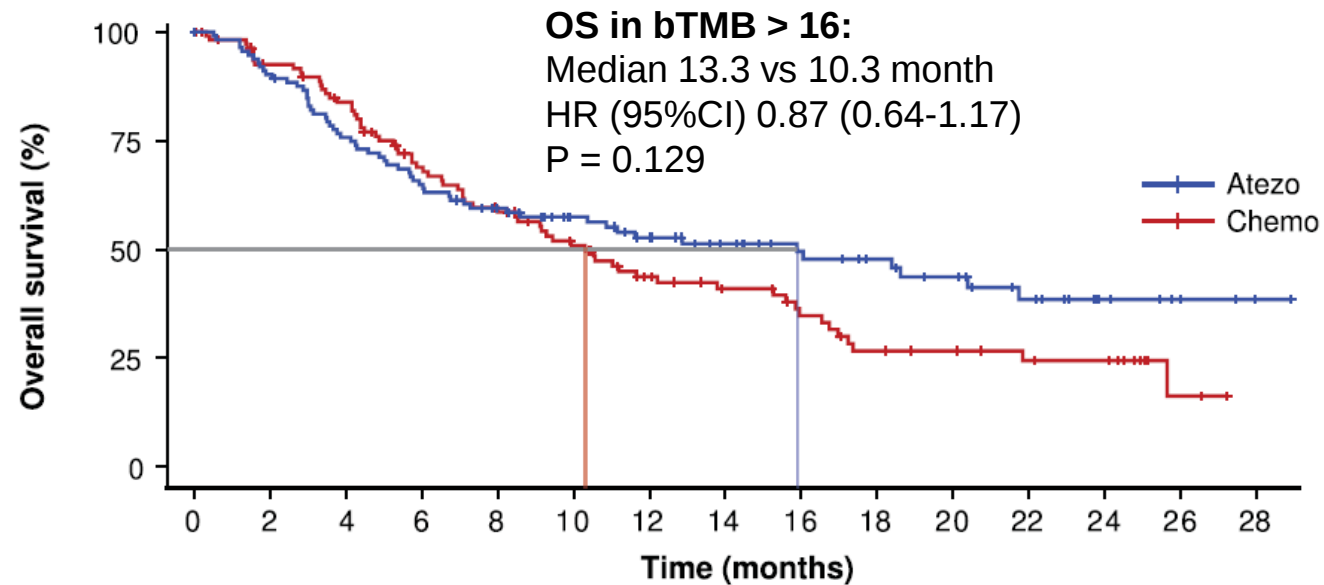


Blood First Assay Screening Trial (BFAST)



No. at risk

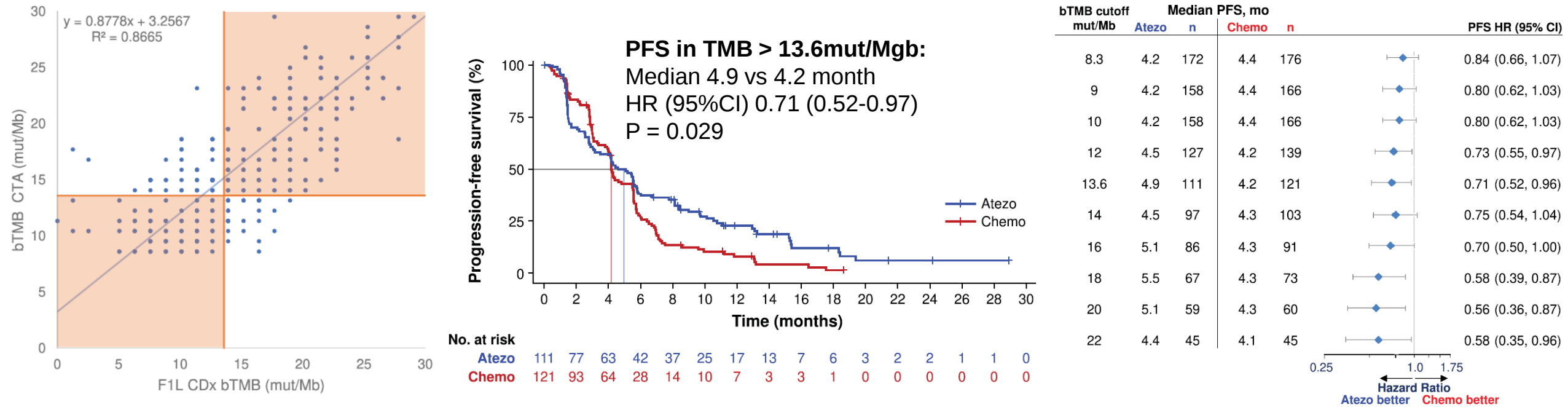
Atezo	145	101	83	54	46	32	25	18	10	9	5	4	3	2	1
Chemo	146	113	81	38	15	11	6	3	3	1	0	0	0	0	0



No. at risk

Atezo	113	101	84	72	61	49	42	34	28	24	20	14	7	4	1
Chemo	111	97	86	67	57	45	34	28	22	16	14	11	10	2	

CTA bTMBとF1L CDx



※16 mutation in CTA bTMB = 13.6 mut/Mgb in F1L CDx

(16 mut – 0.5/1.14Mb = 13.6 mut/Mgb)

NSCLCでのbTMBのMeta-analysis

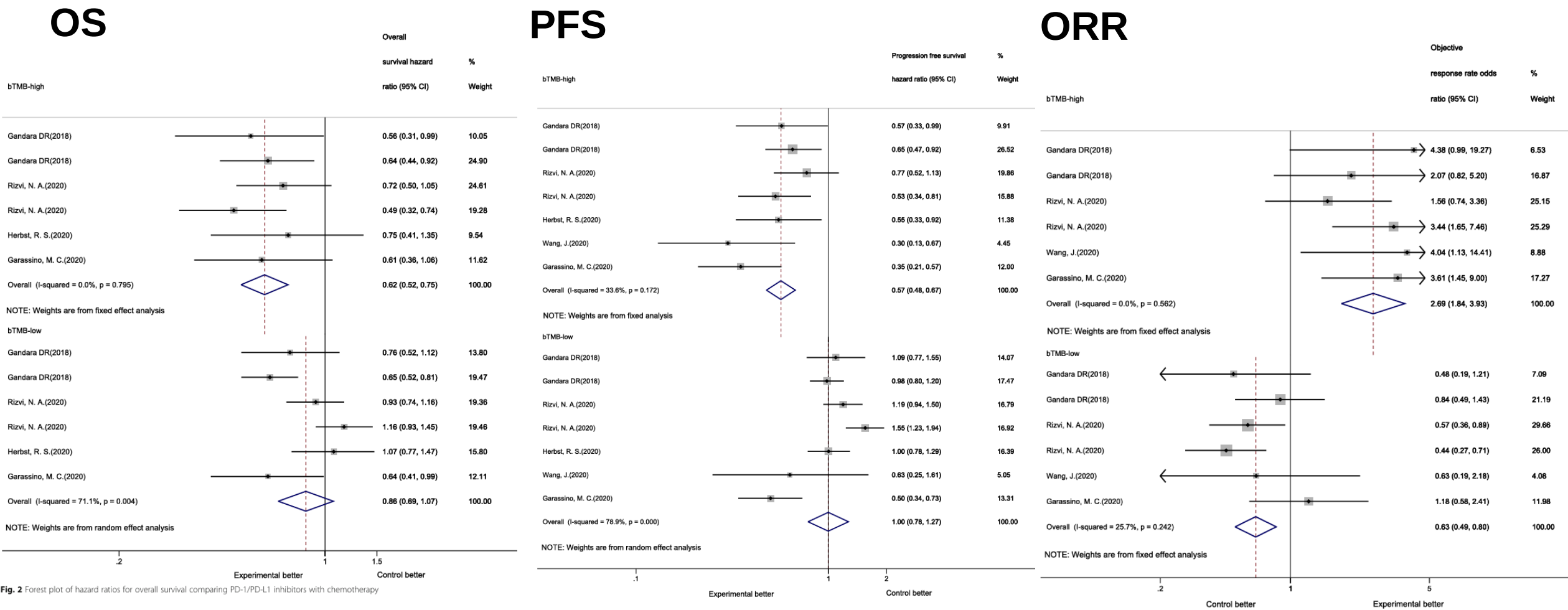
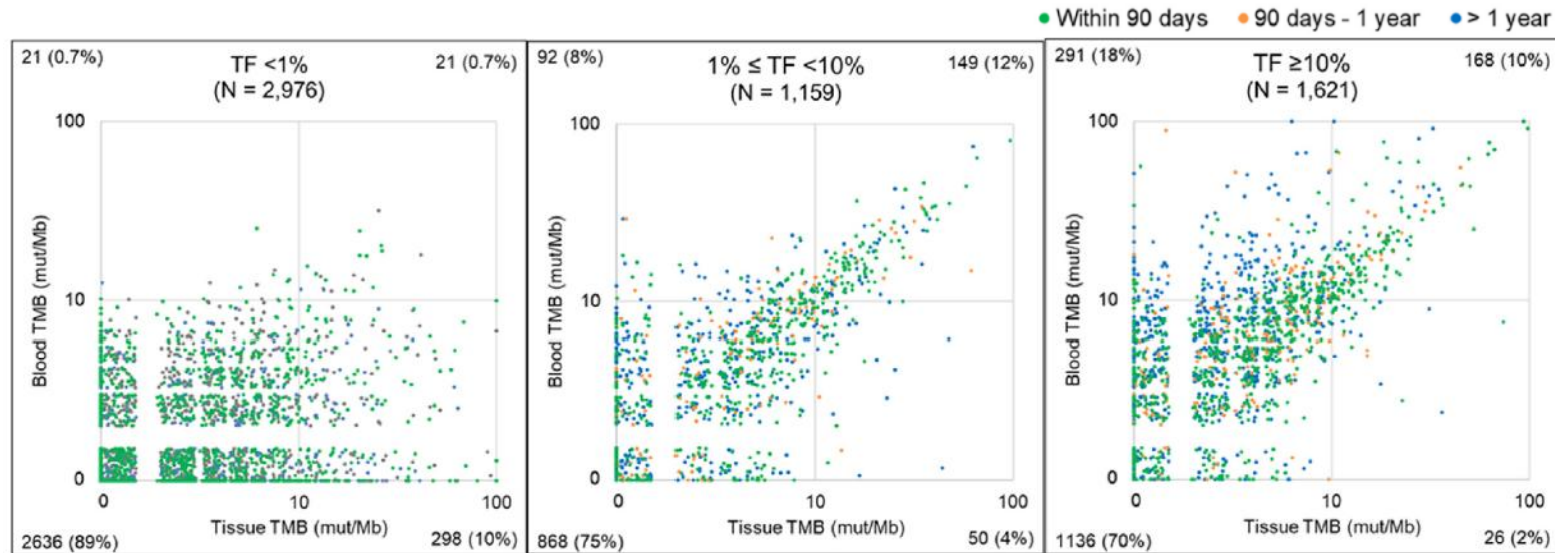


Fig. 2 Forest plot of hazard ratios for overall survival comparing PD-1/PD-L1 inhibitors with chemotherapy

IOのOS、PFS benefitはbTMB highの症例のみであり、ORRはbTMB lowで寧ろ低い

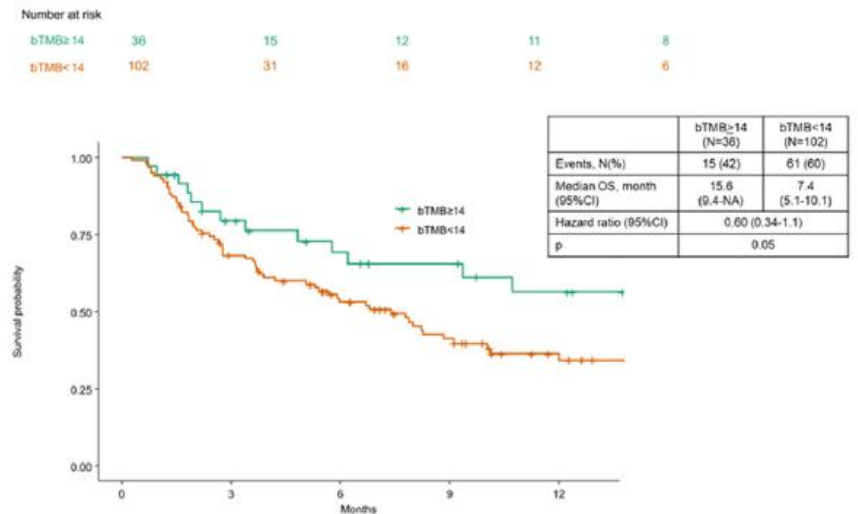
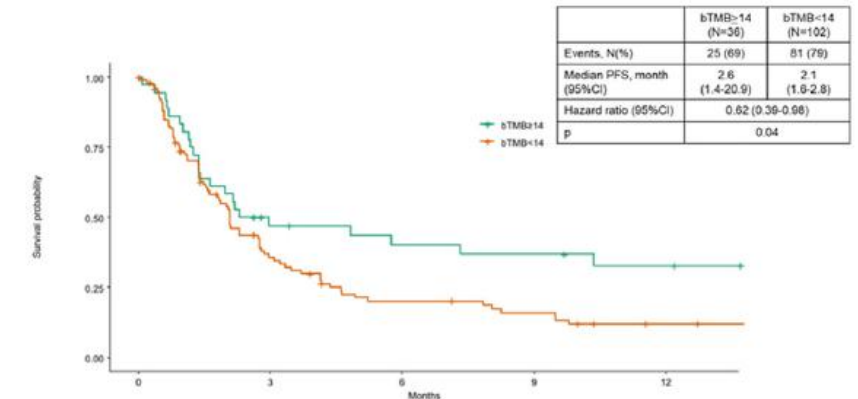
Tissue TMB (tTMB)とblood TMB (bTMB)は相関する

MONSTAR-SCREEN Matched t/bTMB (N=5756)



Tumor fraction (TF) > 1%でよい相関

TF ≥ 10%におけるICIのPFS/OS
bTMB ≥ 14mut/Mb vs. < 14mut/Mb)





**TMB-Hの治癒切除不能な進行・再発の消化器悪性腫瘍患者に対する
ニボルマブ単独療法の有効性及び安全性を評価する
多施設共同第II相臨床試験**

TMB-H basket



Trial Design

- ❑ Advanced GI cancers refractory or intolerant to standard therapy
- ❑ Tumor mutational burden-high identified by Guardant360

28 pts enrolled

Stage 1

Cut-off
evaluation

- ❑ Advanced GI cancers refractory or intolerant to standard therapy
 - Esophageal cancer
- ❑ Tumor mutational burden-high identified by Guardant360

4 pts enrolled

Stage 2

- ❑ Advanced GI cancers refractory or intolerant to standard therapy
- ❑ Ultra tumor mutational burden-high identified by Guardant360

19 pts enrolled, ongoing

Exploratory
cohort

- ❑ Advanced **solid tumors** refractory or intolerant to standard therapy
- ❑ **Blood tumor mutational burden-high (≥ 14) identified by F1LCDx**

~19 pts planned

**bTMB
cohort**

Sample size: 70

Study design: Bayesian two-stage adaptive design

Primary endpoint: Objective response rate (ORR) by RECIST v1.1

Secondary endpoints: Progression-free survival (PFS) by RECIST v1.1, Duration of response (DoR) by RECIST v1.1, Disease control rate (DCR) by RECIST v1.1, Overall survival (OS), Incidences of adverse events

Expert panel consensus recommendations on the use of circulating tumor DNA assays for patients with advanced solid tumors

Mitsuho Imai^{1,2} | Yoshiaki Nakamura^{1,3} | Kuniko Sunami⁴ | Hidenori Kage⁵ | Keigo Komine⁶ | Takafumi Koyama⁷ | Toraji Amano⁸ | Daisuke Ennishi⁹ | Masashi Kanai¹⁰ | Hirotugu Kenmotsu¹¹ | Takahiro Maeda¹² | Sachi Morita¹³ | Daisuke Sakai¹⁴ | Hideaki Bando^{1,3} | Akitaka Makiyama¹⁵ | Tatsuya Suzuki¹⁶ | Makoto Hirata¹⁷ | Shinji Kohsaka¹⁸ | Katsuya Tsuchihara¹⁹ | Yoichi Naito²⁰ | Takayuki Yoshino^{1,3}

3.1.3 | CQ3: Should an immune checkpoint inhibitor (ICI) be recommended for patients with a blood tumor mutational burden (bTMB)-high solid tumor?

ガイドラインに記載され推奨されている
⇒エビデンスレベルB or A?

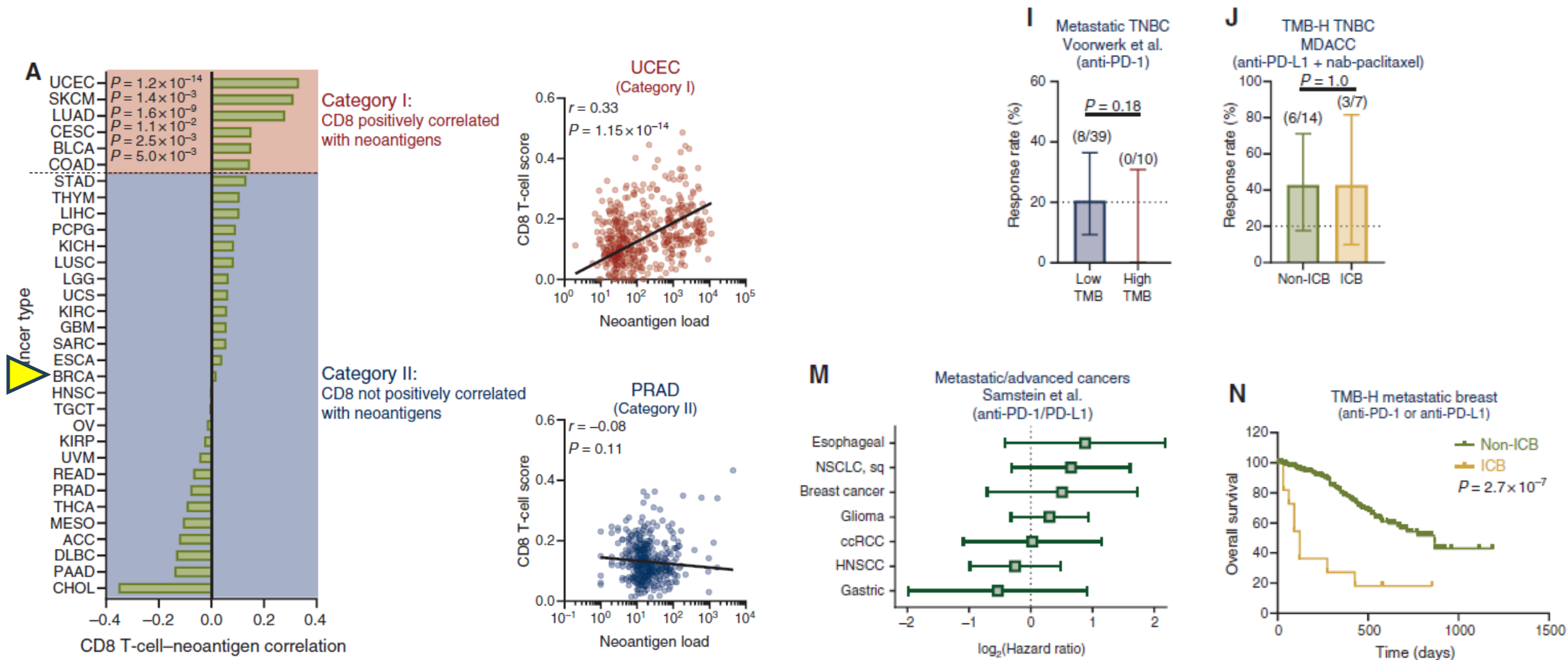
Recommendation level: SR (SR: 10, R: 2, ECO: 0, NR: 0).

Overall, 10 experts voted SR and two experts voted R. Previous studies have reported that a TMB determined by oncogene panel testing using tumor tissue correlates with that determined by whole exon sequencing.^{13,26} The KEYNOTE-158 study demonstrated the efficacy of pembrolizumab in patients with TMB ≥ 10 muts/Mb assessed by F1CDx.²⁷ However, in the analysis of TMB using liquid biopsy, attention should be paid to the possibility that TMB values are higher on liquid biopsy analysis than on tumor tissue analysis due to the detection of CH and heterogeneity²⁸ and the possibility that lower TMB values are obtained by liquid biopsy if ctDNA levels are low.⁵ To date, no clear cut-off for bTMB score in patients receiving ICI has been validated. However, the efficacy of atezolizumab for non-small-cell lung cancer with bTMB ≥ 16 has been suggested.²⁹ A study comparing F1CDx and F1LCDx in the same patients has reported a high correlation with TMB in patients with a high TF.³⁰

Therefore, ICI should be considered for patients with a high TF who are found to have high TMB.

One expert voted R because of the absence of randomized comparative studies of ICI administered to patients with TMB-high. Another expert voted R because of the absence of the cut-off for TMB-high for each cancer type. Regarding tissue TMB, it has been suggested that the cut-off for the efficacy of ICI depends on the drug used and cancer type.³¹

がん種によってTMBとIOの効果予測/がん免疫との関連は異なる可能性



事務連絡

保険局医療課 疑義解釈資料

（問）「日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドンス（第1.0版2017年10月11日）」（以下「3学会ガイドンス」という。）に基づき、遺伝子パネル検査の対象となる患者であって、当該遺伝子パネル検査によりコンパニオン検査が存在する遺伝子の変異等が確認された場合、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与に際して、改めてコンパニオン検査を行い変異等の確認を行う必要があるか。

（答）**遺伝子パネル検査後に開催されるエキスパートパネルが、添付文書・ガイドライン・文献等を踏まえ、当該遺伝子変異等に係る医薬品投与が適切であると推奨した場合であれば、改めてコンパニオン検査を行うことなく当該医薬品を投与しても差し支えない。**

なお、遺伝子パネル検査に用いられる検体は、3学会ガイドンスにおいても「生検等が可能である場合には、遺伝子パネル検査実施のために必要な検体を採取するが、採取困難な場合はこの限りではなく、診断時等の保存検体を使用しても良い。」と記載されていることを踏まえ、再生検が困難な場合には、保存検体を使用しても差し支えない。

CQ. Blood tumor mutational burden high (bTMB-H)の固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか

① bTMBに基づいてペムブロリズマブを推奨/考慮しますか

(1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない

・ その場合、カットオフは

(1) 14mut/Mb (2) その他で何らかの基準あり (3) わからない

(2) 実際に推奨したことがありますか？

(3) 実際に投与したことがありますか？

(4) 保険で査定されたことは？

② bTMBに基づいて他の免疫チェックポイント阻害薬を推奨/考慮しますか

(1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない

・ 推奨の場合 (1) 適応外で使用 (2) その他

・ 薬剤は (1) アテゾリズマブ (2) ニボルマブ (3) その他

③ bTMBに基づいて臨床試験（治験、受け皿試験、その他の臨床試験）を推奨/考慮しますか

・ 治験の参加 推奨/考慮 (1) する (2) しない

・ 受け皿試験（該当するような免疫チェックポイント阻害薬があれば）

推奨/考慮 (1) する (2) しない

・ その他の臨床試験（もし免疫チェックポイント阻害薬があれば）

推奨/考慮 (1) する (2) しない

(2) 2024年6月27日 (木)

Foundation One Liquid® CDxがんゲノムプロファイリングについて、TMBおよびコピー数異常がCGP機能として薬事承認されたことを受けてアカデミア・アセンブリでの再度のアンケートが実施されました。

FoundationOne Liquidの適応拡大（5月23日付）

TMBおよびコピー数異常についてCGP機能として薬事承認された

電子化された添付文書改訂のお知らせ

	FoundationOne CDx	FoundationOne LIQUID CDx
発売日	2019年6月発売	2021年8月発売
検体種	Tissue	Liquid
検体量	4~5mm×10枚	8.5mL×2本
DNA/RNA	DNA	DNA
遺伝子数	324	324
MSI	○	-
TMB	○	○（CGP機能として薬事承認）
コピー数異常	○	○（CGP機能として薬事承認）



改訂後（下線__：改訂箇所）
（概要） 本品は、固形がん患者の全血から分離した血漿から抽出した遊離 DNA（cfDNA）の遺伝子変異情報（データ）を解析するプログラムである。本品を用いた包括的ながんゲノムプロファイリング検査では、がんの診断又は治療に関連する 324 遺伝子の変異等（塩基置換、挿入／欠失、<u>コピー数異常</u>、再編成）の検出結果、及び blood Tumor Mutational Burden（bTMB）スコアの情報の一括取得が行える。本品による包括的ゲノムプロファイリング検査の出力結果は、固形がん患者の診断及び治療方針決定の補助として用いられる。また、本品には複数の遺伝子変異等について、特定医薬品の適応の判定補助（コンパニオン診断、CDx）が行える機能がある。 遺伝子変異情報（データ）は次世代シーケンサー（NGS、Illumina社製NovaSeq 6000）から得られた塩基配列情報から得るが、解析結果の品質を保つため、cfDNA抽出からシーケンサーによる塩基配列の決定、及び遺伝子変異情報の取得は、Foundation Medicine, Inc.（FMI）の指定した施設において、あらかじめ規定された手順に基づき実施される。

Blood tumor mutational burden high (bTMB-H)の固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか

2月29日全体会議

bTMBに基づいてペムブロリズマブを推奨/考慮しますか (bTMBが保険診療内であるとして)

(1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない

・その場合、カットオフは

(1) 14mut/Mb (2) その他で何らかの基準あり (3) わからない

現状で再度投票を行いたいと思います。

bTMBに基づいてペムブロリズマブを推奨/考慮しますか

(1) 推奨/考慮する (2) 推奨/考慮しない (3) その他/わからない

・その場合、カットオフは

(1) 14mut/Mb (2) 10mut/Mb (3) その他/わからない